Ill.mo Prof. Foà.

omaggio

(*Estratto dal Giornale medico* Gl'Incurabili—*Anno XIV*).

I NEOPLASMI IN RAPPORTO ALLA PARASSITOLOGIA

STUDIO ANALITICO

del Dottore Eriberto Aievoli
Docente di Patologia Chirurgica in Napoli.

Compiono cinque anni da che gli studi sulla Etiologia e Patogenesi dei tumori, si vanno aggirando con intensiva alacrità intorno ad un nucleo principale: il concetto dell'intervento parassitario. Non ■nuovo il bisogno sentito da gli osservatori, di indagare per dilacerare i velami che la teoria embrionale ancor lascia intorno al nostro sapere; ma nuovo, senza dubbio, e più concreto, l'indirizzo impresso alle ricerche nel campo dei Fermenti. Un lustro è ben poca cosa, per fornire tutti gli elementi di una Dottrina; ma per fortuna l'intensità del lavoro può compensare la fugacità del tempo. E poichè nelle multiformi manifestazioni della vita intellettuale moderna, ciascuno che non sia inoperoso, deve rispondere a peculiari esigenze; e non a tutti è dato concorrere in egual modo alla meta da conseguire, io credo che, mentre coloro i quali han la rara ventura di astrarsi nella vita da Laboratorio, comunicano il risultato delle proprie esperienze, altri può fare opera non spregevole nel raccogliere i fatti, e diffonderne la conoscenza. Il mio proposito è questo appunto; e mi studierò di realizzarlo, lontano da ogni bollore di polemiche vane, sottoponendo al lettore prima una cronaca quanto più saprò precisa, poi la ponderazione, scevrà fin che mi sia possibile, di suggestioni esteriori od intime.

È conoscenza ormai diffusa, che nel 1890 il Russel con il suo lavoro, sui corpuscoli-fucsina rinvenuti in neoplasmi epiteliali, e morfologicamente giudicati da lui come blastomiceti, dava il primo indirizzo ad una serie di studi sulla etiologia dei tumori. Se tali osservazioni non erano certo sufficienti a fondare una dottrina, bisogna ricordare che Neumayer (1890) ebbe il merito

di fornirci di osservazioni intorno all'azione patogena di alcune specie di fermenti partecipanti alla elaborazione di bevande alcooliche, singolarmente del *Saccharomyces apiculatus*, e della *Torula*. Introdotti cotesti fermenti nel tubo gastro-enterico , egli li vide resistervi , e poter provocare un catarro. Nel connettivo sottocutaneo , tali fermenti non producevano processi morbosi , perchè non vi si moltiplicavano. Iniettati dentro le vene se in piccole dosi si aveva solo processo febbrile ; se in grandi , si notava disturbo della respirazione, ipotermia, collasso e morte.

Raum giovandosi di vari saccaromiceti, sui conigli, per le iniezioni endovenose confermò gli effetti ottenuti con le alte dosi da Neumayer. Alla osservazione microscopica trovó occlusione dei vasi polmonali, per la presenza di blastomiceti. Essendo penetrata parte del prodotto culturale nel connettivo di un coniglio vi si produsse una tumefazione ; la quale, asportata dopo circa 3 settimane , presentò una massa centrale caseosa con molti blastomiceti.

La valutazione del Russel creduta troppo personale , venne combattuta da Bergonzini (1891), Shattock e Ballance (1891) , Goldmann (1891) poi da Klien (1892) , Rossi (1893), e Tonton (1893), i quali osservatori , seguendo la tecnica di Russel , valutarono il reperto morfologico quale derivato di processi regressivi degli elementi istologici. Anche nel 1893 il Foà contribuiva con la sua competenza ad ampliare le osservazioni istografiche, sebbene egli si fosse messo in un campo contrario, perchè pur non accettando l'identificazione ai blastomiceti, riferiva l'etiologia dei neoplasmi alla coccidiosi.

A me sembra, che tirate le somme, il critico debba concludere: che anche astrazion fatta da ogni altra ragione od argomentazione, che vedremo militare a favore del momento parassitario nei neoplasmi maligni, resta il fatto che nel campo istologico, secondo molteplici indagini, si trovarono nei cennati neoplasmi delle produzioni le quali hanno caratteri così singolari, da non esser confuse con gli elementi propri dei neoplasmi. Questo primo punto se non vado errato, avrebbe valore tanto più spiccato in quanto le osservazioni si aggirarono su neoplasmi prevalen-

temente epiteliali, adunque su di un materiale anatomico i cui elementi istologici, sia per la ontogenia, sia per la morfologia sogliono serbare caratteri distintivi tali da non poter sfuggire altro che a gli inesperti.

Che l'idea del RUSSEL fosse degna di studio, lo mostra il fatto che, ad onta degli oppositori anzi citati, già nel 1894 l' argomento era sottoposto a disamina da altri osservatori, i quali movevano giustamente dal concetto: che la chiave per la soluzione del problema, dovesse trovarsi nell'isolamento, cultura ed inoculazione del parassita intravisto. Così mentre il BUSSE da un neoplasma della tibia ricavava un fermento al quale, forse per deficiente cognizione di causa, non attribuiva un giusto valore, accadeva d'altra parte che in Italia SANFELICE, singolarmente edotto in codesti studi, si preparava ad entrare in campo, dopo un lungo e paziente lavoro preliminare, sulla morfologia e sulla biologia generale dei saccaromiceti.

Nello stesso anno BANTI, studiando la malattia della mammella contrassegnata dal nome di PAGET, accennò particolarmente a dei corpi i quali per la somiglianza, e per il modo di divisione cellulare, gli fecero credere appartenessero ai blastomiceti.

Mentre sotto l' aspetto della Patologia umana, si svolgevano tali osservazioni, è debito critico e storico riconoscere, che nel campo veterinario, benchè per altri obbiettivi, apparivano ricerche le quali senza dubbio arricchivano il patrimonio delle nostre cognizioni, sul potere patogenetico dei saccaromiceti. Gli è per questo che noi vogliamo dar meritato ricordo di alcune ricerche di MARCONE (1895), il quale ritornando sull'affermazione del RIVOLTA (1873): esservi cioé un parassita nel Farcino (*Criplococcus farciminosus*), potette dimostrare nella maniera più completa, che il parassita scoperto nei tessuti dal RIVOLTA, è un fungo, cui dette nome di *Saccharomyces equi.*

Nel 1895 il movimento scentifico divenne più ampio e diffusivo, grazie alla prima memoria di SANFELICE intorno al suo *Saccharomyces neoformans.* Questo osservatore aveva dunque ottenuto l'isolamento di un blastomicete; aveva con le inoculazioni del medesimo su animali diversi (polli, colombi, cavie, conigli,

gatti, pecore etc.), ottenuto delle produzioni istopatologiche, che richiamavano l' aspetto di neoplasmi; ne aveva trovato un metodo di colorazione differenziale; e quel che più monta, aveva identificato le forme così introdotte nei tessuti sperimentalmente con quelle che egli stesso, con l'identico metodo di colorazione, aveva trovato in neoplasmi epiteliali umani, riconoscendole identiche a quei corpuscoli-fucsina intravisti dal Russel.

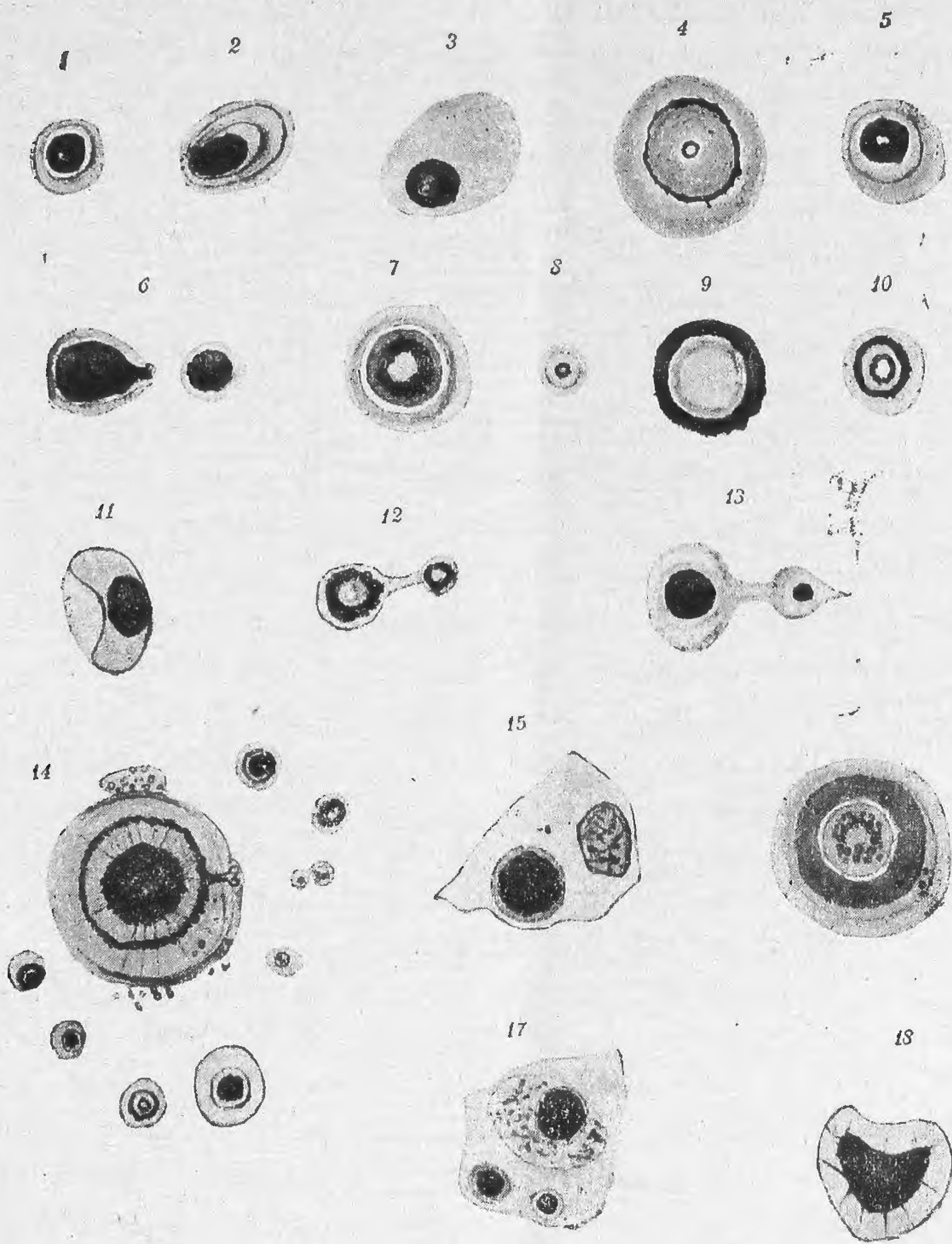
Quando già dal Marcone era stata data la dimostrazione anzi ricordata, vennero le ricerche di Fermi ed Aruch su di un nuovo fermento patogeno. Essì oltre a convenire sulla natura blastomicetica del Farcino criptococchico, riferendosi alle prime osservazioni del Sanfelice trovano non sorprendente la produzione di tumori, da blastomiceti, purchè concorrano le condizioni richieste: cioè azione tossinica non energica, nè rapida, ma prolungata.

Mentre Sanfelice non esitava a dichiarare vere neoformazioni quelle prodotte sperimentalmente dal suo blastomicete, Maffucci e Sirleo isolavano da una cavia morta di marasmo un blastomicete; e pur divergendo essi dai precedenti osservatori, relativamente a valutazione morfologica e patogenetica del parassita, ribadirono il concetto dell'importanza dei saccaromiceti nella patologia, in quanto ne dimostrarono la presenza endocellulare e gli effetti generalizzati infettanti sulle cavie, le quali soccombevano pertanto, lasciando vedere neoproduzioni cellulari nei polmoni, nelle ghiandole linfatiche, o nei reni.

Fu nello stesso anno che apparve una pubblicazione istologica di Roncali intorno a particolari parassiti trovati in un papilloma infettante dell' ovario (adeno-carcinoma). Egli seguendo i dettami di Sanfelice trovò, descrisse e figurò forme blastomicetiche su cui non si può sollevar dubbio.

Seguirono le mie osservazioni preliminari sulla presenza di blastomiceti dentro un carcinoma della mammella (1895), nel quale studio istografico io credetti di poter contribuire non pure alla constatazione del reperto morfologico, ma altresì alla semplificazione dei metodi tecnici, dettati con molta perizia dal Sanfelice. La chiarezza delle preparazioni, il paragone con altri pre-

parati di blastomiceti, mi autorizzavano a ritener come tali le forme da me osservate, escludendo la possibilità delle tanto descritte forme degenerative cellulari.



Ad ampliare le nostre conoscenze, venne una breve pubblicazione di Sanfelice su di un nuovo blastomicete patogeno, la cui caratteristica è di degenerare in masse calcaree dentro i tessuti. Egli lo rinvenne nelle ghiandole linfatiche di un morto per diffusione di carcinoma primario del fegato. Avendolo isolato ed inoculato, gli animali presentarono riproduzione di nodi ghian-

N. B. Le figure appartengono alla mia prima pubblicazione.

dolari e soggiacquero ad esito letale. Questo blastomicete cui l'A. dette nome di *lithogenes*, provoca nei tessuti una reazione neoplastica, tanto maggiore quanto più prolungata la resistenza dell'animale alla infezione; esso si presenta sia dentro, sia fuori le cellule. Le masse calcaree da esso formate, non risentono l' azione del liscivio sodico o potassico, e si disciolgono senza sviluppo di gas, in presenza dell' acido solforico concentrato, e del cloridrico.

Un lavoro di Curtis sulla saccaromicosi umana, rappresentò un contributo di molta importanza. Egli trovó nel connettivo dell'uomo un fermento analogo a quelli di Busse e di Sanfelice salvo certi caratteri distintivi; e gli dette nome di *Saccharomyes subcutaneus tumefaciens.* Esso si presenta sotto forma incapsulata o libera, pullula su terreni acidi o neutri; interverte il saccarosio, produce alcool etilico ed acido acetico. Nell'uomo produce tumori sottocutanei multipli, i quali possono crescere, e per la esteriorità venir paragonati a mixosarcomi rammolliti. Istologicamente considerati, più che con propria struttura, codesti tumori risultano da una enorme infiltrazione cellulare, accompagnantesi, specie sui confini del sacco, a copiosa diapedesi ed invasione leucocitaria. Tale blastomicete patogeno per il cane, il coniglio, il ratto ed il topo, produce in questi ultimi delle tumefazioni sottocutanee analoghe a quelle anzidette dell'uomo; e può ucciderli per infezione cronica.

Poichè le osservazioni apparse finora riflettevano anzitutto tumori epiteliali, venne a proposito un'altra pubblicazione di Roncali (1895), il quale affermò di aver trovato blastomiceti in cinque sarcomi sottoposti a ricerca. D' altra parte D' Anna conferfermava la presenza di forme blastomicetiche in tre epiteliomi glandolari della mammella; in un carcinoma dell' ombellico e nelle relative metastasi del tessuto properitoneale.

A diffondere viemeglio codeste conoscenze, le quali incontravano qua e là degli oppositori, concorse Rossi-Doria (1896) con una rivista critica, nella quale con perizia venne fatta non pure l'esposizione della questione, ma la ponderazione dei fatti i quali militano a favore della dottrina parassitaria. Ma mentre questo

Autore si poneva da un punto di vista più analitico nel giudicare la questione, a me parve cosa utile pubblicare, sotto un punto di vista un pò diverso, un' altra rassegna critica (1895), nella quale sintetizzai, senza passionarmi, il progresso fino allora compiuto in tal campo.

Che che se ne pensi, l' argomento interessò i patologhi, anche oltre la ristretta cerchia dei già mentovati innanzi. Ed è a mio credere, un fatto di molto rilievo questo: che nel Congresso (X.°) tenutosi nell'ottobre di quell'anno, dalla Società Italiana di Chirurgia, il Durante (la cui autorità diventa tanto maggiore in quanto Egli è da molti anni il più convinto propugnatore della teoria dei germi embrionali), pur sostenendo quivi i suoi convincimenti, non poteva a priori negare che l' elemento parassitario possa aver grande peso in certe forme di neoplasmi:—mentre D'Antona mostrava il dubbio che realmente certi tumori maligni a rapido decorso, sian per essere dimostrati di natura parassitaria vera.

Continuando le osservazioni istologiche, io pubblicai una nuova comunicazione (1895) intorno al reperto di numerosissime e belle forme di blastomiceti in un neoplasma epiteliale della regione retroauricolare; poi in un epitelioma del ginocchio; in un sarcoma della ghiandola sottomascellare, ed in un carcinoma ghiandolare della mammella. Naturalmente fin dove potevano concedermi le osservazioni istografiche, il convincimento di un rapporto non accidentale, tra parassiti e neoplasmi, mi si rese più saldo.

Per chiudere la copiosa produzione di quell'anno, bisogna ricordare una pubblicazione di Corselli e Frisco, i quali ottennero l'isolamento di un blastomicete da neoplasmi maligni dell' uomo; fermenti capaci di provocare negli animali ascite chilosa, con produzione neoplastica nelle ghiandole retroperitoneali.

Ho detto innanzi di considerare come spettanti a quell'annata i ricordati lavori. Ma è debito di equità far rilevare che Max Kahane in una sua comunicazione dell'anno successivo, intorno al parassita dei neoplasmi maligni, dimostra, con citazioni su

cui non può sollevarsi dubbio, che egli stesso fin dal 1895, dopo osservazioni relative, si era pronunziato, ammettendo la presenza del *Saccharomyces cerevisiae* nei neoplasmi; ed aveva espressa un'ipotesi, cioè che l' epitelioma sia il resultato di una speciale simbiosi di cellule epiteliali, leucociti e saccaromiceti.

L' anno 1896 non fu meno fecondo di osservazioni. Partendo dalle predette conoscenze, e dal precedente che alcuni studiosi di lesioni ginecologiche avevan riscontrato blastomiceti, per es. Colpe, e Bossi nell'endometrio e nelle secrezioni vaginali, bene a ragione Rossi—Doria volle occuparsi di quel neoplasma maligno comunemente denominato *deciduoma maligno*, *o sarcoma deciduo-cellulare*, e con piú recente espressione, designato da Pestalozza quale *sarcoma puerperale infettante.* In codesta neoformazione (la quale, come è noto, suole svilupparsi sulla zona di inserzione placentare, dopo l'espulsione di un ovo sano o patologico, mentre è dotata di grande tendenza alla metastasi) — il Doria trovò i blastomiceti; e poichè questi avevano lo stesso aspetto di quelli rinvenuti nei neoplasmi epiteliali e sarcomatosi, nonchè la disposizione stessa di quelli che si trovano nei tessuti di animali inoculati mercè culture pure; per tali ragioni egli credette che essi fossero probabilmente la causa del deciduoma maligno, alla cui formazione devono inoltre concorrere, quasi certamente, altre cause predisponenti ed occasionali, da parte dei tessuti.

Uno studio molto voluminoso sulla istologia ed etiologia del carcinoma, apparve per opera di Pianese. Il quale oltre a fornire un materiale considerevole di osservazioni isto-patologiche, grazie a personali metodi di ricerche, si senti autorizzato a negar valore patogenetico ai saccaromiceti, mettendo in più viva luce il fatto di erronee interpretazioni di quelle forme; le quali anzicchè parassitarie, sarebbero dovute a processi degenerativi dei costituenti cellulari neoplastici. Di qui una polemica, cui presero parte alcuni dei difensori della Teoria parassitaria; ed il cui resultato fu in vero inferiore all'altezza della questione, imperocchè dove manca la serena ponderazione obbiettiva ed impersonale, i problemi scientifici non possono attendersi soluzione esauriente.

Ed ecco che una pubblicazione di Binaghi riprendeva con vivacità l'argomento, e vi apportava un contributo di molto interesse, perchè studiando istologicamente 53 epiteliomi, di varie regioni ed organi, egli ottenne 40 casi di reperto blastomicetico positivo, 13 di reperto negativo; cioè una percentuale favorevole di circa 80 0[0. Non solamente egli si dedicò in modo particolare alla morfologia dei parassiti rinvenuti; ma stabilì le condizioni, sia inerenti ai tessuti, sia all' età dei fermenti, sia alla tecnica di indagine, grazie alle quali essi possano venir messi in rilievo. Si fermò egli altresì sulla maniera di aggrupparsi dei parassiti e sul loro contegno di fronte a gli elementi neoplastici; e toccò la questione dibattuta, relativa alla pretesa identificazione di codesti fermenti, con prodotti degenerativi cellulari. In questo periodo appunto, si ingenerò una nuova polemica, cui presero parte Marcone e Binaghi.

Il primo avendo pubblicato una breve nota nella quale si proponeva in vero l'obbiettivo di reclamare il riconoscimento delle personali osservazioni, ed avanzare de'dubbi sugli apprezzamenti altrui, e specie sulla tecnica istologica da noi altri seguita — credette il secondo autore rispondergli, e di qui un'altra risposta del primo. Io ho già detto che in queste mie linee non sono animato da spiriti polemici; epperò fino a questo punto adempio al dovere di narratore, salvo a farne qualche valutazione, più oltre, se me ne parrà il caso.

Roncali studiando un epitelioma della lingua, e le metastasi ascellari di un neoplasma della mammella, affermò di avere isolato un blastomicete, patogeno per gli animali da sperimento; ed avendo esso nella maniera di degenerare dentro i tessuti delle cavie una notevole somiglianza con il Lithogenes del Sanfelice, il citato autore volle dargli nome di *Saccharomyces vitreo-simile degenerans.*

Un'altra contribuzione venne, anche in questo anno, da parte della Dott. Rabinovitsch; la quale cercando di indicare l'azione patogena dei fermenti, ne distinse 7 varietà che credette non dovessero confondersi con quelle isolate da altri autori. I suoi saccaromiceti non furono mai patogeni sulle cavie, solo talvolta

suì conigli, e costantemente sui topi. Poichè li ritrovava nel sangue e dentro i tessuti, giudicò che essi si moltiplicassero quivi stesso, agendo più per infezione. Relativamente ai loro rapporti con gli elementi istologici, i fermenti li ha trovati così extracellulari, come, ma più di rado, intracellulari. Ma da una parte, relativamente alla loro morfologia, il citato autore non ha potuto confermare le modificazioni rilevate dal Sanfelice, tra' blastomiceti rinvenuti dentro tessuti e quelli coltivati; d' altra parte non ha dalle inoculazioni potuto avere neoformazione di tumori.

Ancora nell'anno sopraindicato, il Sanfelice sviluppava in una lunga memoria le sue osservazioni sul *Bl. lithogenes*, del quale abbiamo fatto cenno innanzi. Questa memoria fu seguita a pochi mesi di distanza da una terza, dello stesso ricercatore. Egli ci rendeva conto questa volta di numerose sue osservazioni sul potere patogeno del *Saccharomyces neoformans*, nei vari animali da esperimento.

Così nel mus musculus esso produce infezione generale, diffondendosi nel sangue, nei vasi linfatici, e specialmente nelle ghiandole omonime, nonchè nella milza. In conformità alla legge generale, in codesti animali essendo grande la recettività verso il parassita, si aveva un contrasto tra la larga diffusione e la limitatissima reazione degli elementi istologici. Nel ratto bianco, pure avendosi infezione generale, e meno spiccata essendo la moltiplicazione, si ebbe notevole reazione locale.

Ora è da tener conto del fatto che tale reazione, esplicantesi con la neoformazione di tessuto nella sede d'inoculazione, è già più accentuata nel conigli, ed ancora più nei volatili e nei cani.

Kremer rese noto in quel giro di tempo alcune sue osservazioni sulle neoformazioni carcinomatose, sarcomatose e sifilitiche, nelle quali potè trovare rispettivamente tre varietà di *Aspergillus*.

Poichè da parte mia non avevo tralasciato di fare altre osservazioni istologiche; e poichè in vero, tutti gli altri osservatori si limitavano, bontà loro, a ricordare soltanto la mia preliminare osservazione su di un tumore mammario, io pubblicai una

quarta nota; nella quale oltre ad occuparmi particolarmente di un processo colorante modificato, riferì di aver constatato i blastomiceti in 10 neoplasmi epiteliali di varie regioni ed in un sarcoma. Presi altresì argomento a dire in breve il mio modo di vedere sul rapporto intimo dei blastomiceti con i nidi epiteliali, e con le propagini della rete malpighiana; poi sulle fasi regressive degli elementi istologici, in alcuni punti dove l'invasione del parassita è maggiore; da ultimo sul modo di interpetrare l'aggruppamento dei parasiti, in rapporto alla invasione ghiandolare.

Frattanto veniva fuori una nota di VEDELER *sul Protozoo del Lipoma*. Nell' impalcatura connettivale e vasale di codesti tumori, egli avrebbe trovato speciali figure, rassomigliabili a nuclei endoteliali, invasi da degenerazione jalina, con nucleo talora sdoppiato. Più perifericamente avrebbe visto corpi sferici, fortemente colorati in violetto (ematossilina), più piccoli di un corpuscolo rosso, la cui membrana resterebbe distinta dal contenuto non trasparente, mercè uno spazio pellucido interposto. Secondo lui, tali forme, che egli aggrega ai protozoi, sono sferiche od ovalari, con capsula splendente, nucleo vescicolare, nucleolo rappresentato da un granulo splendente. Il protoplasma è granuloso. In qualche forma più piccola, notò mancanza di nucleo, ed il protoplasma amorfo, circondato da un alone chiaro. Tuttavia sorprende un poco, a veder mio, il silenzio serbato dall'A. sulla convenienza o meno di negare che possa forse essersi trattato di saccaromiceti; silenzio che sembra tanto più inesplicabile, in quanto correvano appunto allora per le mani degli osservatori delle pubblicazioni, spesso animate da spirito combattivo, intorno alla nuova Dottrina!

Anche CIPOLLONE ha trovato degno di studio il problema delle degenerazioni cellulari e della presenza di blastomiceti nei tumori maligni. Studiando un caso di cistadenomi multipli dei reni, egli vi riscontrò delle masse vitree, rassomigliabili al *Saccaromyces lithogenes* di SANFELICE. Se non che non gli sarebbe riescito di colorarle, e ne avrebbe per via chimica dimostrata la composizione prevalente di carbonati calcari.

Apparvero quindi le ulteriori ricerche di Maffucci e Sirleo su di un blastomicete patogeno, dal quale non avevano ottenuto neoformazioni sperimentali. Di qui apprezzamenti non certo lusinghieri per l'opera degli altri osservatori, e singolarmente per coloro i quali si erano dedicati alla ricerca istografica, per necessità forse più che per elezione.

Una nuova opposizione, e quasi un ritorno al passato, costituisce una comunicazione di Jürgens al congresso 25.° tedesco di Chirurgia; nella quale egli esponeva il resultato di ricerche sperimentali sulla etiologia dei sarcomi. Convinto che alcune forme di codesti tumori sian di natura infettiva, egli volle inoculare ad animali la sostanza neoplastica tratta da cadaveri. Sui conigli egli notò che dopo iniezioni intraperitoneali, si formavano aderenze, le quali circoscrivevano il materiale inoculato, per qualche tempo. Poi, essendo il materiale preso ricco di un *protozoo*, simile al coccidio oviforme, il parassita diffondendosi col sangue, produceva neoformazioni sarcomatose nel peritoneo, nei polmoni nei reni. Gli fu possibile riprodurre i neoplasmi per via di inoculazione, fino alla terza generazione; se non che il potere evolutivo parassitario sembrava per tanto essersi attenuato. Altre ricerche con materiale tratto da melano-sarcomi dettero resultati positivi nel breve elasso di 2 a 3 settimane, con metastasi: ma le neoformazioni della prima generazione, perdevano il loro potere di trasmissione, perchè soggiacenti a rapida degenerazione adiposa. Da ultimo lo stesso autore, sperimentando su l' epitelìoma o mollusco contagioso delle galline, ne attribuisce il momento patogeno a gregarine; mercè la inoculazione del cui materiale egli avrebbe ottenuto una riproduzione più benigna sull'uomo. Per finire, egli riferiva intorno alla necroscopia di un giovinetto, dalle cui ulcerazioni intestinali non sifilitiche, e dalle cui ghiandole meseraiche ingrossate, avrebbe ottenuto un parassita amebiforme.

Se qualche involontaria omissione non ci occorse, io credo che la produzione di questo anno, sia così chiusa, e procedo a riassumere i lavori apparsi nel 1897.

Ricavando un Blastomicete da placche apparentemente difteriche

della gola di un bambino, morto da sintomi di difteria grave, faringite gangrenosa, ingorgo ghiandolare al collo, macchie ecchimotiche sparse sul corpo,—Brazzola ottenne delle culture le quali apparentemente avevano i caratteri del Bacillo difterico; ma realmente risultavano di Blastomiceti. Inoculati questi fermenti (sotto la cute, nel cavo peritoneale ed in quello pleurico, nella corrente sanguigna), non si ottennero neoformazioni schiette, ma processi infiammativi; se noduli si trovavano nei tessuti, essi erano in massima costituiti da Blastomiceti.

I tessuti reagiscono sì, ma con carattere infiammatorio; e qui è da notare che, a seconda del carattere tumultuario o lento, assunto dal processo, si notano rispettivamente alterazioni distruttive dei tessuti, ovvero iperplastiche, con migrazione leucocitaria, benchè in limitate proporzioni.

Di qui l' autore credette riconoscere un elevato potere patogeno nel suo blastomicete, ma con certe differenze da quanto avevano notato gli altri osservatori.

Poco dopo, Gotti e Brazzola ottennero da un cavallo affetto da blastomicosi nasale, un fermento che giudicarono differente dal lithogenes di Sanfelice, e dal saccaromicete del farcino criptococchico. Avendone studiata la morfologia, gli autori ne indagarono l' azione patogena; e credettero poter affermare: che nei vari organi il loro blastomicete provoca lesioni sostanzialmente eguali: cioè scarsissima reazione degli elementi fissi dei tessuti, mentre quelli di tessuti più differenziati, sogliono subire processi degenerativi attorno ai blastomiceti. Prolifera limitatamente il connettivo interstiziale, e si notano costanti fenomeni di migrazione. Anche nella cavia il parassita provoca fenomeni infiammativi di carattere lento, così come nelle flogosi di natura specifica in genere.

Un nuovo passo su di una via così aspra, fu segnato dalla IV. memoria che il Sanfelice pubblicava sull' etiologia parassitaria dei neoplasmi. Egli in codesto lavoro disamina le conoscenze relative all' epitelioma contagioso dei polli, dunque un argomento che aveva toccato anche il Jurgens.

Ma con preparati, culture ed inoculazioni, dimostrò magistral-

mente il rapporto tra'blastomiceti e la produzione patologica anzidetta.

Intanto sotto un'aspetto un poco più largo, Gilkinet ricercava il destino dei fermenti nell'organismo. Quello della birra inoculato sotto la cute, o nella corrente sanguigna, provocherebbe secondo lui più o meno pronti disturbi generali e locali. Ma l'attitudine di codesto fermento a propagarsi, si estingue dentro i tessuti viventi, dove muore in breve. Notevole secondo lui sarebbe il fatto che tali fermenti avrebbero capacità di distruggere non i costituenti morfologici del sangue , ma la parte liquida , come anche i succhi degli organi. Alla temperatura di 55.° questa proprietà sarebbe perduta.

Ma la tanto contesa questione dello scambio tra degenerazioni cellulari e blastomiceti, doveva essere esumata di nuovo da Pelagatti. Egli fondandosi sui vari metodi di colorazione si convinse , e sperò convincere altrui , che le masse colorabili riscontrate dentro carcinomi , non sono punto blastomiceti , ma prodotti di degenerazione ialina cellulare. Di tali prodotti, oltre che nei carcinomi, egli avrebbe trovato altresì nei rinoscleromi, scrofolodermi, acne cheloide etc.

Se non che le osservazioni di De Simoni , sulle tonsille ipertrofiche stanno a provare il costante reperto di variabile quantità di blastomiceti. Si tratta di corpi identici a quelli descritti da Sanfelice, e riconosciuti come espressione di lesione cronica da Guarnieri e Gonnella nella congiuntivite tracomatosa ; da Secchi, nell'acne cheloide ; da Mazza nel rinoscleroma ; da Bastianelli nelle salpingiti croniche purulente.

Appartengono all'anno in trattazione , due altre pubblicazioni di indole alquanto più generale.

Alludo anzitutto ad un lavoro di Cavazzani, sulla Eziologia dei tumori maligni , il quale si dichiara favorevole alla teoria blastomicetica, avendo egli in non pochi neoplasmi cancerigni potuto constatare la presenza di forme identificabili ai descritti blastomiceti. — L'altra pubblicazione è una Tesi di Rutigliano, il quale ha contribuito a diffondere in regioni lontane , la conoscenza di studi compiuti in Italia piú che altrove.

Deve qui trovar posto anche uno studio di BOROVSKI, intorno alla questione dei parassiti e dei tumori. In un caso di linfosarcoma retroperitoneale, egli trovò formazioni piccole, rotonde, per lo più extracellulari. Varia essendone la grandezza, le più piccole erano come masse omogenee, senza membrana visibile; le più grandi fornite di un involucro a doppio contorno, più un nucleo grosso; e con 2 a 4 sporgenze come gemme. Osservate in soluzione clorosodica, codeste forme possono a vista mutare aspetto, da ovali modificandosi a biscotto, od a pera.—In altro neoplasma, cancro pigmentale, lo stesso autore trovò formazioni grandi 1|2—1|8 di corpuscolo rosso, aventi nucleo di solito, con alone, e mobili mediante pseudopodi. Coi metodi di colorazione, i parassiti si riscontravano del pari.

Bisogna ora con l' anno 1898 dar luogo al riassunto di altri lavori, non meno interessanti.

BUSSE, le cui Indagini non si erano frattanto interrotte, ed aveva pubblicato un lavoro di mole sui fermenti patogeni, teneva alla Unione medica di GREIFSWALD una relazione sui neoplasmi provocati da fermenti patogeni.

Egli trova che codesti parassiti dentro i tessuti animali acquistano una capsula striata, donde la somiglianza con i cosidetti parassiti dei tumori, con le molto descritte inclusioni cellulari, già reputate da alcuni come produttive del carcinoma e del sarcoma. Egli ritorna sulla sua già espressa opinione, che cioè nelle produzioni tumoriformi sperimentali, surte in luogo o a distanza, si tratti di una disposizione somigliante a mixosarcomi.

Dice che di recente, inoculando culture già disseccate da mesi, ottenne produzioni risultanti di accumoli di cellule proliferate, con pochi parassiti. Anche nelle metastasi polmonali trovò numerose cellule giganti. Tuttavia egli conclude col dire, che se gli Italiani ritengono come sarcoma tali neoproduzioni, non si può pertanto affermare per ora, che grazie ai fermenti si siano prodotti neoplasmi maligni veri.

In un genere di lesioni un poco diverso, cioè in un caso di Pseudo lupus vulgaris, GILCHRIST e STOKES ottennero resultati di non lieve importanza. Si trattava di un uomo sui 33 a. il quale

nel 1885 aveva avuto una dermatite pustolosa dietro l' orecchio sinistro, poi sulla metà corrispondente della faccia. A tappe si era manifestata la cicatrizzazione spontanea; ma distruzioni alle palpebre ed alle pinne si avverarono, mentre sul dorso delle mani, allo scroto, ed in corrispondenza del condilo interno femorale di sinistra, si presentavano altri analoghi focolai. Diagnosticato il caso come lupus volgare, all'esame microscopico si notarono numerosi corpi rotondi od ovali, a doppio contorno, rifrangenti, e a volte in stadio di gemmazione. I corpi per lo più erano nelle cellule del corion.

Oltre ad avere isolato numerosi micrococchi piogeni, gli autori trovarono un Blastomicete, il quale nella cavia e nel ratto riuscí negativo; ma iniettato nelle vene del cane, del montone, del cavallo, esso provocò, specie nel polmone, delle produzioni pseudo—tubercolari, con numerosi parassiti.

Dobbiamo al Bonome uno studio, il cui precipuo obbiettivo fu di determinare da una parte la frequenza di blastomiceti nei tumori, dall'altro la loro importanza biologica. Pure essendo egli tutt' altro che incline ad accettare la nuova teoria, e le dimostrazioni presunte favorevoli alla dottrina parassitaria, ma facendo suo il dubbio del resto già sollevato da molti altri osservatori, che cioè i tumori a rapida diffusione, con eruzione metastatica nodulare multipla, disseminata in parecchi organi lontani, possano esser legati ad un fattore parassitario, il noto patologo italiano, non ha creduto esimersi da uno studio in proposito. Egli ha creduto potersi limitare allo studio di materiale tratto sempre dal cadavere, epperò si è avvalso di 23 tumori varii; dei quali 7 cancri, ed 1 sarcoma endoteliale, dettero un reperto blastomicetico positivo. Studiando senza colorazione le cellule dei fermenti, egli vi ha trovato un'area centrale, la quale potrebbe esser considerato come nucleo; alcune delle cellule presentavano due nuclei; ne ha fatto colorazioni, e finalmente avendo ottenuto delle culture, ne ha praticato inoculazioni, mentre non ha tralasciato di innestare frammenti dei neoplasmi o contenuto blastomicetico. Dopo tutto questo, il Bonome ha creduto dovere affermare: che i blastomiceti si riscontrano piuttosto di

rado nei tumori; più spesso in quelli ulcerati, e con sede sulle parti superficiali del corpo ; ed in quelli che recidivano localmente , e che dànno metastasi multiple sotto forma di noduli miliari. Non è pertanto dimostrato che la loro presenza sia un fatto legato alla genesi del tumore; bensì devesi ritenerla quale penetrazione accidentale , dentro un neoplasma già sviluppato. Tale penetrazione può verificarsi durante la vita , attraverso le ulcerazioni; o attraverso le vie sanguigne. Non si può escludere che in qualche caso, si tratti di una diffusione post-mortale. Egli ha peraltro riconosciuto che alcune varietà di blastomiceti, isolati da cancri o da sarcomi dell'uomo o di animali, siano dotati di potere patogeno per altri animali ; potere il quale si esplica sotto forma di vere infezioni subacute, con neoformazioni connettivali, simili a quelle di natura infiammatoria; o sotto forma di semplici iperplasie. Nessuna delle varietà di blastomiceti finoggi isolate da tumori maligni, ha sperimentalmente riprodotto veri tumori, eguali a quelli dell'uomo donde furon derivati; neanche quando gli animali scelti per l' esperimento , appartenessero a specie che talora si mostrino spontaneamente soggette allo sviluppo del cancro. I blastomiceti isolati dal cancro dell' uomo, trovano nel tessuto canceroso di altri individui, pure della specie umana, condizioni più favorevoli al loro sviluppo ed al loro accrescimento; però posson conservarsi vivi dentro il tessuto del cancro, anche lungo parecchi mesi. Una tumultuaria introduzione di culture di blastomiceti, isolati da cancri dell' uomo, dentro altri cancri umani, in cui non si contenessero già prima blastomiceti, produce un rammollimento del neoplasma, per rapida degenerazione dei suoi elementi.

Tenuto conto delle modificazioni di quantità di blastomiceti rinvenuti nei giovani noduli metastatici , in casi di carcinomi miliari disseminati, non sembra infondato che i blastomiceti possano contribuire alla diffusione dei neoplasmi. Sono queste le conclusioni cui giunge il citato osservatore. Nel riportarle integralmente, noi ci asteniamo dal commentarle.

Una voluminosa pubblicazione su osservazioni cliniche, istologiche e microbiologiche, intorno ad un caso di adeno carcino-

ma primario (papilloma infettante) appartiene al Roncali; il quale oltre a sviscerare l' argomento, pone in rilievo bene a proposito, che il Durante, anche nel presentare codesto caso, faceva manifesto il suo parere: che cioè, presto o tardi, si sarà costretti ad accettare la genesi parassitaria di tali adenocarcinomi, senza tuttavia negare che l' epitelioma malpighiano, e gli altri che ripetono sempre il tipo degli epiteli normali, debbansi riferire alla provenienza da germi embrionali.

Dal Maffucci e Sirleo venne fuori un nuovo lavoro. Da un carcinoma polmonale a primo stadio, essi ottennero due varietà di blastomiceti, l' una bianca, l' altra rosea. Una sola varietà da un carcinoma ovarico. Varî blastomiceti da un carcinoma secondario dello stomaco e delle ghiandole linfatiche mesenteriche, nonchè da carcinoma dell'utero e del testicolo. Ma negativi furono gli sforzi di ottenere culture da carcinomi della ghiandola mammaria del cane con riproduzione interna; da identico neoplasma umano; da sarcomi peritoneali, parotidei etc.

Dal dettagliato studio loro, si può trarre: che a priori gli autori ritengono molti neoplasmi essere di origine infettiva; ma l' indole della causa infettante non è a sufficienza comprovata dalle ricerche biologiche e sperimentali. Non si può negare che tra' blastomiceti finora studiati ve ne sia di quelli dotati di spiccate virtù patogene; ma non vi è esatta rassomiglianza tra processi neoformativi determinati ad arte mediante blastomiceti, ed i carcinomi od i sarcomi. Finora i fermenti in parola, nell'uomo come negli animali avrebbero provocato setticemia, suppurazione e neoformazioni croniche flogistiche, dai caratteri di granulomi.

Non sempre mediante ricerche istologiche o culturali si riesce a dimostrare i blastomiceti nei carcinomi e nei sarcomi dell'uomo, mentre è più facile trovarli nei neoplasmi trasformati in maligni: nei quali ultimi, la stessa distribuzione topografica dei fermenti, dimostrerebbe esser sopraggiunta una infezione. Da ultimo gli autori, pur non rifiutando che i blastomiceti possano provocare carcinomi e sarcomi, osservano che non se ne ha prova sufficiente; d'altra parte, pur non negando che de' psorozoarii possano agire da patogeni nella produzione di neoplasmi (p. es.

papilloma da coccidi), notano non esser provato che sperimentalmente possano aversi carcinomi negli animali che si mostrano suscettivi di tali alterazioni.

In due nuove pubblicazioni il Sanfelice espone brevemente alcuni fatti di molta considerazione. Nella prima egli si occupa della produzione sperimentale dei corpuscoli-fucsina del Russel, tanto per rispondere a' varii osservatori, un pò troppo inclini a parlar sempre di degenerazioni cellulari. Egli ha preso punto di partenza dai tessuti sani di un animale, il gatto, nel quale non si trovano corpuscoli-fucsína. Or dopo le inoculazioni peritoneali di Saccharomyces neoformans, ne ha potuto riscontrare numerosissimi. La costanza con la quale i corpuscoli-fucsina gli si mostrarono nel gatto, solo in seguito di inoculazioni di culture anzidette, e di pezzi di tessuto di gatto, che ne contenessero, insieme con la critica alle obbiezioni mossegli, gli dànno argomento ad affermare con giustezza, che gli oppositori alla interpetrazione blastomicetica, dovrebbero pur riconoscere di non aver dato ancora sufficiente prova sperimentale che i corpuscoli di Russel siano prodotti degenerativi.—Nell' altra accennata comunicazione il Sanfelice, oltre a ritornare sulle idee già altrove espresse, riconosce che molte inoculazioni da lui fatte da tumori sui cani, gli tornarono negative; ma non crede per questo che sia per crollare la teoria nuova.

Riferisce un importante caso di inoculazione su cagna, alle mammelle posteriori, con produzione di adeno-carcinoma, e ripetizione nelle prossime ghiandole inguinali. In altro cane inoculato ai testicoli, si ebbe un adeno-carcinoma, con noduli metastatici intorno all' osso penieno. In tali osservazioni egli volle anche sentire il parere competente di Biondi e di Carbone. Questi fatti appena accennati, trovano larghissima trattazione in una nuova memoria del Sanfelice (la V contribuzione alla etiologia dei tumori maligni); nella quale egli espone quanto gli è risultato da esatte ricerche intorno all'azione del Saccharomyces neoformans sul cane, sul gatto, e sulla pecora. A questo proposito, egli conclude che il suddetto blastomicete si mostra nel tessuto degli animali, a preferenza sotto duplice aspetto. In uno esso

possiede una capsula, ed è coltivabile nei terreni nutritivi artificiali; nell'altro non ha capsula, è in tutto simile ai corpuscoli-fucsina descritti da Russel, e non si lascia coltivare. Questa seconda si osserva nell' organismo solo allorquando il parassita vi è rimasto a lungo. Se il blastomicete neoformante è introdotto allo stato di cultura pura, negli organi di cani, esso può dar luogo all' insorgenza di tumori epiteliali, i quali in ordine a a decorso, ed a struttura, sono simili ai neoplasmi maligni dell'uomo. Se invece esso è inoculato nelle vene degli animali ora menzionati, lo stesso parassita può dar luogo alla genesi di neoformazioni di natura connettivale.— Nella stessa memoria, il Sanfelice parla di un altro blastomicete, il *Saccharomyces granulomatosus* da lui ottenuto fin dal 1896 da polmoni di majale, sparso di noduli. Egli ne ha fatto culture, e dalle inoculazioni ha potuto notare notevolissime differenze da quel che il neoformante produce sugli anzidetti animali; e di vero il nuovo blastomicete darebbe luogo alla formazione di veri granulomi, a struttura tipica, e non meno tipica fase di degenerazione.

Se non mi sembrasse utile alla ricostruzione storica dell' importanza dei saccaromiceti nella patogenia, non ricorderei quì anche un lavoro di de Stoecklin, dal titolo: ricerche cliniche e sperimentalì sull' influsso dei fermenti trovati nelle angine sospette di difteria. Traspare dal suo lavoro che egli si lusinga di essere il primo ad osservare saccaromiceti in casi di difteria; non ho che da rinviare il lettore al lavoro di Brazzola. Nè pare conosca la produzione italiana, che egli un pò troppo bonariamente indica con la frase: « Sanfelice ed i suoi scolari ». Ma lasciamo da parte codeste malinconie, e registriamo che in molti casi di difteria egli ha trovato il *Saccharomyces albicans*, del quale descrive la morfologia e la biologia, aggiungendo che non lo crede patogeno per sè solo, ma per associazione alla difteria, esaltando esso la virulenza del bacillo di Loeffler.

Per coloro i quali volessero formarsi una conoscenza multilaterale dell' argomento, io credo utile accennare anche ad una pubblicazione di Casagrandi. Avendo egli ottenuto blastomiceti da varie sorgenti, non esclusi 2 carcinomi e 4 sarcomi, volle

di unita con SANTORI fare uno studio d'insieme su codesti fermenti. Secondo lui, avuta considerazione del loro modo di agire sugli animali, si possono distinguere: Forme le quali, pur non essendo patogene sui conigli, le cavie ed i ratti, provocano a lungo andare uno stato marantico. Altre forme che in breve classo uccidono mediante setticemia, ed inoculate negli spazi sierosi possono dare polisierositi. Vi sono altre forme ancora, le quali introdotte sotto la pelle o nel peritoneo determinano noduli a contenuto purulento; mentre introdotte nelle vene non provocano nulla, ovvero qualche focolaio purulento nei reni od altrove; nell'uno e nell'altro caso la morte accade per marasma. Oltre alle predette vi sono forme blastomicetiche le quali, se introdotte nel connettivo o nel peritoneo, dan luogo a noduli d'infiltrazione non soggetti a fase regressiva; se nelle vene danno sviluppo solo a noduli renali, o più spesso a focolai purisimili; nell'uno e nell'altro caso la morte avendosi da marasmo. Gli autori han voluto indagare più da vicino il meccanismo di azione marantica, e mediante il metodo KOCH-BEHRING per la purificazione della tubercolo-proteina, hanno separato un complesso di sostanze capaci di determinare appunto l'azione marantica.

Anche di recente BUSCHKE ha studiata la blastomicosi nell'uomo e negli animali. Secondo il suo studio, i fermenti possono andar classificati in tre gruppi. Al primo appartengono quelli non patogeni in vero senso, e viventi in modo saprofitico alla superficie del corpo, nelle secrezioni; ma pure possono avere importanza patologica per prodotti chimici da loro elaborati. Al secondo gruppo appartengono i fermenti i quali sviluppandosi sugli strati epiteliali, provocano catarri od erosioni od ulcerazioni piane. Al terzo gruppo stanno quegli altri i quali penetrano nel corpo umano od animale, e sviluppandosi provocano processi morbosi. Codesto gruppo va suddiviso in una frazione che comprende i fermenti i quali agiscono sviluppandosi nel sangue, e si ha una specie di *setticemia blastomicotica*; ed un'altra frazione i cui fermenti producono *alterazioni locali dei tessuti*. Sotto il punto di vista clinico, si potrebbe quindi distinguere: 1° la *Blastomicosi cutanea*, gruppo di maggiore importanza; 2° la *Bla-*

stomicosi primaria degli organi interni, specie peritoneo e visceri; 3° la *Setticemia blastomicotica* a cui finoggi si è dato nessuna importanza clinica.

Non meno importante dei lavori anziricordati, anzi più singolare per il complesso, è questa comunicazione di Bosc, sui parasiti del cancro e del sarcoma. Anzitutto egli ha voluto studiare il materiale a fresco, nonchè il succo e la raschiatura di esso, controllando il reperto con preparati fissati. Le formazioni estranee ai nostri tessuti e da lui trovate nei tumori, si possono classificare sotto 5 tipi morfologici. 1° Forme micrococciche o microbiche (specie nei sarcomi); 2° Granulazioni; 3° Forme cellulari variabili, tra cui delle pseudopodiche; 4° Forme incistate; 5° Forme sarcodiche. Tutti questi tipi si presentano nel protoplasma della cellula cancerigna, come nel connettivo, e nelle tipiche cellule giganti. Occupandosi l' A. di studiare la struttura ed il ciclo di riproduzione, ha notato varii tipi; cioè: ciclo sporulare a spore voluminose; ciclo sporulare a microspore; ciclo asporulare; ciclo a microsporozoiti o cromatozoiti; ciclo a divisione diretta all' infinito. Uno stesso parassita può presentare parecchi cicli evolutivi (dimorfismo evolutivo), caso preferibilmente osservato nei cancri.

Avendo ulteriormente preso a studio le culture di codesti parassiti, l'autore ha creduto classificarli tra gli sporozoari: mentre ha anche eseguite inoculazioni dei neoplasmi. Secondo lui l' istogenesi dei neoplasmi resterebbe chiarita, nel senso che il solo elemento specifico dei tumori è il parassita. La formazione del tumore si dovrebbe ridurre ad un processo di banale infiammazione su uno o più tessuti. I tumori cancerosi secondo lui non si differenzierebbero dagli altri processi cronici infiammativi, se non per la natura e la vita parassitaria del momento causale.

Non meno sui generis è una contribuzione all'etiologia dei tumori maligni, pubblicata da Kanamori dell' università giapponese di Tokio. Egli ha studiato un tumore adenomatoso partente dalle ghiandole del colon, ed a lento decorso, fino alla morte. Quel che più colpisce nel neoplasma, si è la presenza di un numero

straordinario di ovuli di un parassita tuttora sconosciuto, sia perchè egli non ha potuto trovarne il tipo-madre, sia perchè neanche da accurata disamina delle uova, gli è riescito di classificarle zoologicamente. Ora è notevole che il fegato del medesimo soggetto avente tutte le note della epatite interstiziale, fu sottoposto a studio microscopico, e vi si trovarono ovuli perfettamente identici. Fu questa osservazione che spinse l'autore ad osservare altri quattro casi di cirrosi epatica, della raccolta anatomo-patologica dell' istituto, ed il reperto di ovuli vi fu sempre positivo.

Come materiale bibliografico che mi sembra non privo di interesse, ricorderò uno studio di Radaeli, intorno ad un caso di elefantiasi degli arabi. In accurate ricerche istologiche egli ha trovato corpuscoli perfettamente simili a quelli che dal Russel in poi sono stati considerati quali blastomiceti.

Da ultimo, di questi giorni appunto, Nesczadimenko studiando la patogenia dei blastomiceti, e sperimentandone tre varietà, due delle quali rotonde ed una ovale, ha ottenuto dalle iniezioni sottocutanee e peritoneali, a cavie, conigli, topi etc. forme suppurative, focolai ascessoidi, i quali mostravano un centro purulento, e più all'intorno cellule giganti, quindi un giovane connettivo di fibroblasti.

Poichè a me sembra che nelle pubblicazioni di questo genere, possa assumere importanza anche il mentovare osservazioni apparentemente diverse, mi giustifico di qualche altra citazione. Il Rosinski ha descritto un caso di trapianto di carcinoma uterino (in persona di giovane donna portante un pessario) su di un' ulcera da decubito della vagina. Sgambati avendo studiato con molta perizia le metastasi cancerigne emboliche, oltre ad averne mostrate le modalità istologiche, osserva che certe speciali alterazioni non possono riferirsi al semplice disturbo di circolazione linfatica etc. bensi fanno pensare con verosimiglianza ad un infusso tossico da parte del tumore o di speciali parassiti del carcinoma. Da ultimo a me sembra che l' avvenire potrà illuminarci dal punto di vista dei fermenti, anche su quelle formazioni papillomatose che Poncet e Dor hanno testè studiate

sulle dita e sulla mano dell'uomo, sotto il nome di botriomicosi umana, o fibradenosi, per la genesi dalle ghiandole sudorali, senza pronunziarsi ancora sulla natura del parassita relativo.

II.

Considerazioni.

Chi dalle pagine precedenti si sarà fatto un' imagine comunque sommaria dell' argomento, dovrà convenire che il lavoro compiuto, e che io mi sono sforzato di riassumere—spero, senza omìssioni, —è degno certamente di segnare un periodo dei più fecondi, nello studio di problemi così complessi. Se in tanto sforzo taluno avesse errato; se qualche valutazione fosse per andar corretta dall' avvenire, se talaltro avesse avuto una parte più limitata nell' edificare la nuova dottrina, sarebbero queste delle colpe attribuite se mai, con una certa superficialità, di cui ogni studioso serio non vorrebbe rimproverarsi il torto. Aver la forza di durare, vuol dire avere e sentire una fede; virtù in vero, che non si riscontra ne' più. E per quanto io mi studi sempre di misurare me stesso, rifuggendo da vacue pose, devo dire che quel pochissimo che a suo tempo potei fare in questo campo, veniva da una convinzione, che gli studii altrui, vagliati dall'abito di seguire da vicino e sintetizzare il vasto e multiforme svolgersi degli studî contemporanei, ha reso sempre più solida. Se in una tendenza dottrinaria, che si allarga a guisa di innumeri giri concentrici di uno specchio d'acque rimosse, si vede un osservatore, sulla base di qualche osservazione micrografica, rigettare d' un colpo il lavoro altrui, e giungere a dar dell' allucinato, a chiunque abbia avuto la bonarietà di credere blastomiceti dei prodotti degenerativi — mi sia lecito il dirlo—a me, come credo a tutti coloro, i quali leggono qualcosa più dei soli manuali, si rievoca alla mente la pena sconsolante, provocata dal Max Nordau col suo libro « *Degenerazione* », illusoria ecatombe di tutto quanto di più vasto, intenso e superiore può aver creato l' intelletto dell' uomo.

Nella rassegna critica che io pubblicai su questo argomento, or sono alcuni anni, volli chiudere la trattazione adducendo alcune considerazioni, le quali devono influire a far rimettere la propria fiducia nell'avvenire di codeste nuove ricerche.

Non mi sembra conveniente il ripeterle ; perchè a veder mio chi segue il progresso degli studi, deve saper cogliere dalla mèsse nuova, quanto di più fruttifero sia per esservi. Nell'attuale stato dei nostri studi sui neoplasmi, non pure sotto l' aspetto parassitario, ma anche da quello più generale della patogenia, a me sembra invece doveroso rivolgersi due interrogazioni fondamentali, rispondendo alle quali, si può implicitamente sviluppare la critica dei nuovi studii. Le interrogazioni potrebbero formularsi come segue: 1° È forse necessaria una nuova dottrina, stante la insufficienza delle precedenti sulla patogenesi dei tumori? 2° Perchè tra le varie specie di parassiti invocati, è più degno di considerazione il gruppo dei saccaromiceti?

Rispondiamo per ordine.

1° La necessità di trovare una spiegazione più plausibile a fatti così oscuri, fu sentita da molti anni. Non parliamo delle dubbiezze che in ogni osservatore acuto, ingeneravano le osservazioni cliniche e necroscopiche, rivelanti in un complesso la malignità e la benignità; lasciamo da parte la scoraggiante persuasione dell' inutilità dell' intervento, date certe tappe percorse, dai tumori, nella diffusione di un oscuro momento patogeno, attraverso l' organismo ; lasciamo ancora la fisonomia e le modalità del processo di generalizzazione dei neoplasmi maligni ; sta ad onta di tutto, il fatto che in modo più concreto, le ricerche sulla presenza ed influsso di esseri parassitari, sui tumori, da più di 25 anni si sono rese sempre più necessarie, ed hanno affascinato sempre più i patologhi. Tale attrazione, indubbiamente deve essere l' espressione di una necessità. Se volessimo riferirci alla divisione che il Roncali ed il Park fanno, dei periodi attraversati dalla Teoria parassitaria in genere, per il cancro, dovremmo ammetterne quattro, cioè: 1° Di osservazioni e deduzioni l' une e l' altre erronee; 2° Di osservazioni esatte ed interpretazioni erronee; 3° Di osservazioni e deduzioni esatte, ma non sperimentali ; 4° Di osservazioni ed interpetrazioni esatte sulla base dello esperimento. Ai detti periodi si legano rispettivamente questi tra' principali autori:

1° Neupveau, Rappin, Scheurlen, Fraenkel fautori dell'inter-

vento schizzomicetico. 2° Virchow, Gubler, d' Arcy-Power, Cornil, Sawtschenkc ed altri, fautori dell'intervento di protozoarii. 3° Russel, Banti etc., fautori dell' intervento blastomicetico. 4° Sanfelice Roncali etc. dimostratori di inoculazioni positive di saccaromiceti. Ma per conto mio non credo sia pienamente accettevole questa classifica; sia perchè anche a me, seguace della Teoria nuova, sembra troppo precoce volersi accingere alla sintesi di studii che vogliono essere ancora e molto a lungo continuati; sia perchè io vedo quei due autori della classifica parlare del cancro usando ancora quell'espressione così vaga, così multisensa da meritare di esser bandita nello stato attuale della Patologia; la quale si affatica a ricercare le note più intime ed essenziali, onde possano e debbano differenziarsi i tipi patologici. Se i seguaci della nuova teoria vogliono rendersi meno scoperti agli attacchi, devono, se non mi sbaglio, pur convenire che si procede con poca concordia nel nostro campo, e mentre si vede il Sanfelice, con maggiore larghezza e serietà di intenti, metter fuori le sue pubblicazioni come contributi alla etiologìa dei tumori maligni in genere, viene d'altra parte fuori, ora l'uno ora l' altro studio, sull' epitelioma, sul sarcoma, sul carcinoma e così via, quasi fosse trascurabile pensare che finora, e chissà forse per molti anni ancora, sarà vano scerebrarsi a voler trovare altrettanti parasiti patogeni, quante le varietà di neoplasmi. Poichè pur riconosciuto il fattore primo di un processo morboso, non è escluso che le modalità strutturali del prodotto patologico, abbian dovuto risentire imprescindibilmente l' influsso delle leggi dominanti su gli elementi istologici del tessuto, che rappresentò e fornì il germoglio primo, alla anormale produzione. La prova migliore, di questo concetto, la cui espressione potrebbe forse sembrare (e non lo è punto) una diserzione mia, la offrono le ricerche del Sanfelice; le quali essendo le più scrupolose tra l' altre, provano come sotto l'influsso dello stesso saccaromicete, si possano avere, a seconda degli animali, degli organi, dei tessuti e via dicendo, neoformazioni di tipo istologico non affatto identico tra loro. Io so bene che qualcuno un po'tendenzioso potrebbe farmi dire, che secondo me basti aver trovato

una sola varietà di blastomiceti, perchè mi paia risoluto il problema; ma spero anche che altri la cui serietà invoco, non mi voglia attribuire una così condannevole superficialità. Dato anche che le esposte considerazioni non abbiano sufficiente peso, chi volesse, potrebbe attingere altrove gli elementi, i quali concorrono alla dimostrazione della necessità di una teoria parassitaria. Chi percorrendo il ciclo storico delle teorie del blastema: di quella localistica; dell'antagonistica; diatesica etc. ne contempla la necessaria ruina, e dell'unica possibile, quella istologica, vede obliate l'opinione di Bard (Albero istogenico) e l'opinione di Critzmann (Teoria gemellare), restando ancora, combattuta ma non vinta, quella dei germi embrionali — non può dopo tutto, non pensare con meditazione, che la concessione oggi fatta negli apprezzamenti, dal Durante, primo per tempo e per valore tra'sostenitori di quest'ultima, già prova: che tra le molte cose che l'avvenire della patologia, ci darà, vi sarà anche la separazione e la distinzione di molte neoproduzioni patologiche, a torto comprese in un solo ordine di conoscenze etiologiche.

Del resto nessuna maraviglia; se un tempo si vide trattata tra' i tumori anche la neoformazione granulomatosa sifilitica e tubercolare, oggi nessun conoscitore di patologia arrischierebbe di cadere in tale errore.

Io citavo dianzi l'autorità del Durante; ma non credo dover tacere che, quasi moto di reazione alle correnti nuove, specialmente in Germania, in questi ultimi anni la teoria istologica è stata ripresa con fervore dagli anatomo-patologhi, mentre i chirurghi in particolare stabilivano sulle traccie della casistica, il rapporto tra traumi ed insorgenza di neoplasmi. I due lati dell'argomento hanno così intimi rapporti tra loro, da non poterne scindere la trattazione. Mi limiterò a qualche breve citazione. Già nel 1894 Löwental in un vasto lavoro sull'insorgenza traumatica dei neoplasmi, raccogliendo e discutendo più centurie di casi, dimostrò l'influsso del trauma essere innegabile, sia che si voglia attribuirgli la virtù di determinare lo sviluppo di gruppi di elementi, o parti di tessuto abnormemente reagenti agli influssi esterni — azione dunque diretta — sia che si voglia pensare

ad altro influsso indiretto, del trauma medesimo. Egli ha raccolto 800 casi, in 287 dei quali tumori maligni aveva preceduto il trauma. **Liebe** stabilisce su 343 la precedenza nel 10, 8 °/₀; **Wolf** su 574 casi, nel 50 °/₀; **Gross** in 166 casi trova il 14 °/₀; **Wild** su 423 casi trova quindici casi nei quali una grave azione traumatica aveva preceduto; **Kirchner** su 76 casi di sarcoma trova dieci casi di traumi; **Tillmann** registra su 499 casi di tumori maligni di cui 328 carcinomi e 171 sarcomi; sui primi trentacinque sviluppati dopo singolo urto, e novantadue in seguito di infiammazione cronica. Dei 171 sarcomi trentacinque dopo trauma, e trentadue dopo irritazione cronica. Sulla cifra complessiva di 499 si ha il 18 °/₀ dopo singolo trauma, e 25 °/₀ sulla base di irritazione cronica. Intanto, in epoca molto recente, **Ribbert** si è occupato della genesi dei tumori, anzitutto del carcinoma, ed ha disaminato fino a qual punto possa entrarvi l'influsso traumatico. Secondo lui l'insulto proscioglie piccoli o grandi complessi cellulari dalla connessione con gli altri tessuti, ed essi vengono pertanto sottratti al fisiologico controllo di proliferazione; di talchè le cellule rispettive; senza aver subita modificazione qualitativa, posson diventare sede di durevole processo proliferante. Condizione necessaria è, che quei complessi così prosciolti, sieno a bastanza nutriti. Il carattere della malignità non consisterebbe nelle proprietà distruttive specifiche ereditate, bensì nell'energia evolutiva divenuta autonoma, e nella soppiantazione conseguente delle normali cellule dei tessuti, le quali da quella irruzione nel tessuto normale, restano sopraffatte. Egli dà valore intermedio, fra trauma e neoformazione, alla proliferazione flogistica; e non vi esclude l'influsso parasitario, non come agente specifico del neoplasma, ma come causa di infiammazione cronica, epperò indirettamente di quella esaltazione e diserzione di cellule, da cui allora sorge il neoplasma.

Ma su questa teoria si è pronunziato anche **Ziegler**, ammettendo che il distacco degli elementi possa forse avvenire così durante la vita embrionale, come nella estrauterina dietro traumi od alterazione flogistica; però crede che quanto già si conosce rende insostenibile la teoria, in rapporto al cancro. Quì non ba-

sta pensare alla minorata resistenza del connettivo contro l'esuberante proliferazione epiteliale, nè si spiegano così l' irruzione di masse epiteliali nei vasi, e la genesi delle metastasi; è necessario riconoscere negli elementi del carcinoma una modificazione di attività, una vera *anaplasia*, sol che è difficile stabilire quando questa si inizi, e come. È chiaro dunque che Ziegler accetta la ipotesi di Hansemann. Nullameno Ribbert ha di nuovo in più comunicazioni, ripetuta la propria opinione, e specialmente ha sostenuto che il fatto primario nella genesi del carcinoma sia la proliferazione del connettivo, mai mancando essa; non già la primaria penetrazione di cellule epiteliali, poichè questo fatto presuppone una metamorfosi del carattere cellulare sotto l' influsso di stimoli, cosa che per solito non accade. Senonchè, a parte una pubblicazione di Ewald un pò soverchiamente irrispettosa verso la teoria parasitaria, una trattazione più elevata è quella di Birch-Hirschfeld, appunto sul rapporto fra trauma e tumori. Egli fa giustamente notare come la difficoltà di risolvere il problema, sta nel trovare la *catena etiologica* tra l' uno e gli altri. Passando in disamina le teoríe di Virchow (disposizione locale), di Thiersch (minorata resistenza del connettivo); di Durante-Cohnheim (germi embrionali); di Hansemann (alterazione speciale biologica delle cellule anaplasiche); di Ribbert (vedi innanzi), trova che il lato malsicuro della questione sta appunto nel volere generalizzare l' applicazione dell' ipotesi dei germi embrionali. Aggiunge che non può convenire con quest'ultimo autore nell' ammettere la precedenza della proliferazione connettivale nel cancro; nè può concepirsi l' ipotesi della sconnessione di cellule, nell' epitelio, donde sorga l'epitelioma, poichè anche nella zona marginale di superfici granulanti, codesto distacco avviene, eppure si ha una proliferazione benefica; nè a proposito dei sarcomi, si potrebbe tralasciar di domandarsi perchè determinate cellule embrionali entrate in grande proliferazione diano un tumore anzicchè un organo. Per le quali ragioni egli crede si debba ammettere un carattere anaplasico cellulare.

Come tratto di congiunzione tra coloro i quali si studiano di perseguire le ipotesi, ed i seguaci della teoria parasitaria, io

credo sian da considerare quegli osservatori i quali cercano sulla base di statistiche, di vedere se e fino a quanto la *locale* condizione di una regione geografica, possa agire sulla comparsa di neoplasmi e sulla loro malignità. Così Finkelnburg, Haveland, Lubarsch ed altri. Ma volendomi limitare nelle citazioni, ricorderò la recentissima pubblicazione di Behla il quale ha potuto constatare l'aumento di frequenza ed il carattere endemico del cancro, durante il suo esercizio a Luckau fin dal 1875. Un'inchiesta analoga ha fatto Noel-Nason, ed ha dovuto constatare che il cancro predomina nei villaggi situati in terreni bassi, prossimi a riviere a corso tardo, con debole pendìo, quindi in suolo mal drenato. Egli crede che tenuto conto di tutti i dati precisi da lui riportati, bisogna pensare che un agente esterno che per suo habitat predilige un suolo umido inquinato da materie organiche, sia l'agente diretto del cancro, ovvero occasionale nei soggetti predisposti. Un traumatismo, una irritazione cronica, una degenerazione simile, creerebbero l'inferiorità degli elementi dei tessuti, nella lotta contro questo germe.

Ammettendo quest'ultimo, resterebbe spiegato perchè possano esservi le così dette « abitazioni da cancro »; e perchè anche per il bestiame, a quel che pare, i tumori maligni siano più frequenti tra greggi che sono menate a pascolare in terreni bassi, prossimi a fiumi dal corso molto lento. Pertanto egli suppone che questo parassita sia un protozoario; supposizione purtroppo!

D' altra parte Heimann si è occupato della diffusione del cancro negli stati prussiani, durante gli anni 1895 e 1896. Egli nota che dopo il 1877 la malattia cancerigna da 2952 è andata sorgendo fino a 12548 nell' anno 1896. L' aumento di frequenza è constatabile, anche in rapporto alle altre malattie. Riguardo al sesso quello femminile supera di molto, per la parte specialmente presa dagli organi genitali. Specie nell' età da 30—50 anni primeggiano le donne. Nell' età molto giovane, la malattia non si mostra rara come si crede: difatti si registrano 336 casi da'25—30 anni. La serie degli organi interessati fu: utero, stomaco, mammella, retto, esofago, pelle, fegato, labbro, ghiandole linfatiche. Nell'età fino a' 30 anni furono precipuamente interessati lo

stomaco, i genitali muliebri, il volto, l'estremità, ed il retto. Nel 1895 furono eseguite circa 3800 grandi operazioni ; nel 1896 circa 4000.

Ed ora credo convenga dire qualche cosa di più pertinente al 2° dei quesiti, cioè ai saccaromiceti nella loro biologia, morfologia e patogenia. A me sembra che date le conoscenze che ho fatto precedere, il discutere se i saccaromiceti possano o meno prendere un posto tra' germi patogeni, sarebbe opera oziosa. Patogeni sono, se non che la discordia si trova appunto nel riconoscere come loro proprietà la genesi di neoformazioni maligne. Certamente vista la pertinacia con la quale il Sanfelice sostiene l' affermativa, forte di molteplici esperimenti eseguiti con quella perizia che tutti i cultori serii di batteriologia gli devon riconoscere ; visto d'altra parte lo spirito demolitore onde altri osservatori infirmano le di lui affermazioni, e quelle degli altri seguaci della nuova teoria, la conseguenza sarebbe di passionarsi all'uno od all' altro gruppo di avversari. Ma mi sembra che nello stato attuale la condotta più lodevole stia nell' attesa vigile, oculata, di nuovi fatti ; nell'utilizzare le osservazioni cliniche e sperimentali, poichè problemi così alti non possono venir risoluti in un classo breve ; e per mio conto credo, che se anche dall'avvenire risultasse la necessitá di modificare gli apprezzamenti odierni, nulla di più naturale, come è del resto accaduto di tutte le grandi conquiste del nostro sapere. Per ora analisi, esposizione, investigazione; e che il giorno della sintesi sia un trionfo ed un premio per chi ha con più amore combattuto alla ricerca del vero! Sarebbe stato a me facile dopo l'esposizione della letteratura disaminare ad una ad una le opinioni, mostrare come taluno degli osservatori si sia lasciato andare alle più bizzarre contradizioni, tenzonando spesso tra l' affermare od il negare l' importanza dei blastomiceti ; rilevare come altri si sia messo in condizioni istologiche e sperimentali tali, da non poter ricavare se non degli insuccessi : ma io mi son promesso di astenermi da qualunque appunto, non per supina indifferenza od osservanza timida, sibbene per dominare in me stesso ogni tendenza di polemizzare, e d' altra parte lasciare al lettore il van-

taggio di leggere, e ponderare con maggiore interessamento, il non lieve materiale d'osservazione finoggi raccolto.

Non sarebbe neppure il caso di toccare la questione se quelle forme siano o non blastomiceti, nei neoplasmi. Discussione semplicemente puerile; appena tollerabile sui primordi della nuova dottrina, essa ora non può che servire di rivelazione non so piú se di deficienza di cultura istografica, ovvero di mefistofelico spirito di negazione.

Andiamo quindi oltre: e qui solo per incidente, (poichè il carattere della mia pubblicazione non mi concederebbe una discussione), faccio notare che la quistione tanto dibattuta dei metodi di colorazione, non deve deviare coloro i quali vorranno studiare: che i giovani specialmente imparino i metodi da noi indicati, e nessun materiale lascino inosservato, e stiano certi di aver reso un servigio a sè stessi ed alla scienza. A quale dei metodi dare la preferenza, è questione secondo me sopratutto di esercizio. Io, se mi è lecito citarmi, trovo ottimi quelli del Sanfelice, nè credo sia da confondersi sulla qualifica di *specifica colorazione* da lui data; egli si è troppo bene spiegato. Se tuttavia a me è parso di modificare il processo di colorazione col vantaggio della rapidità dell' effetto, se da una parte mi son doluto di vedere che qualche osservatore si sia valso anche di me, per infirmare il valore della colorazione di Sanfelice, ho visto che quest' ultimo con la serietà che gli è abituale ne ha fatto sperimentare l' utilità dal Binaghi: e dopo tutto mi torna grato aggiungere che or è qualche anno, avendomi il Prof. Gaertner Direttore dell'Istituto d'Igiene in Jena, richiesto di esaminare i miei preparati, mi scriveva nel rinviarmeli tra altre cose, anche che dei varii metodi di colorazioni da lui tentati, la modifica proposta da me avevagli dato i migliori preparati.

Onde questa trattazione già un poco lunga, sia del resto, meno incompleta, franca la pena di ricordare qualche nozione generale sui fermenti; in quanto che è da presumere che alcuni dei lettori siano nuovi all' argomento. Che i saccaromiceti siano fermenti è noto da tempo, come anche che questo nome generico loro dato, derivi dal potere di fermentare lo zucchero d'uva. Dopo

le prime osservazioni di Lavoisier, Cagnard de la Tour, Gay Lussac, Liebig, sulle fermentazioni, gli studi di Pasteur dal 1866 si continuarono per circa un decennio, affermando che la fermentazione del vino, dell'aceto e della birra, fosse effetto di minimi organismi vegetali. Nel 1870 Rees tentò nelle sue osservazioni rilevare la formazione di spore dai saccaromiceti; e poichè la questione della esistenza o meno di un nucleo in ogni cellula-fermento restava tuttora aperta al 1880, ed i mezzi tecnici di cultura si erano perfezionati per opera di Koch, riprese Hansen la questione stessa, affermando la presenza del nucleo. Seguirono nel 1890 le prime osservazioni di Moeller il quale accettò la presenza di un nucleo, non confermando quella delle spore, pur notando che gli osservatori interpetravano come nuclei, costituenti diversi. Senonchè più tardi nel 1892 egli ritornò sulla sporificazione e ne rilevò la grande variabilità in rapporto anzitutto con le condizioni di temperatura. Sanfelice manifestò la sua opinione che ogní cellula blastomicetica abbia oltre la membrana, il protoplasma (suddiviso in parte più, ed in altra parte meno colorabile) nonchè granuli rifrangenti, cui fu dato da altri il nome di spore. Ma Maffucci conserva l'opinione di coloro i quali riconoscono un nucleo. Anche Aderhold studiando il Saccharomyces ellipsoideus ammette la sporificazione; ed è della stessa opinione Will. Appartiene a questo gruppo anche la tesi di *von* Neudeck, il quale ritiene che la famiglia dei Saccharomyces sia caratterizzata da due maniere di riproduzione, cioè per gemmazione, e per sporificazione; aggiungendo che con appropriati metodi di colorazione si può mettere in evidenza il nucleo posseduto da ogni cellula-fermento. Sulla questione della origine dei saccaromiceti sono ritornati Kloecker e Schiönning concludendo contro l'opinione di Pasteur e sua scuola, che i saccaromiceti non sono stadi di sviluppo di altri fermenti, cioè *Dematium, Cladosporium* etc., ma sono indipendenti, come avevan ritenuto de Bary e Rees. Intanto in epoca molto più recente Janssen descrive nella cellula-fermento un granulo fortemente tinto, che chiama nucleolo, un' aureola scolorata o quasi, intorno al primo, e che egli chiama nucleo, più la membrana nucleare. Si oppone di

nuovo a queste vedute il Küster, il quale ritiene non provato esser quello il nucleolo e l'altra il nucleo. — Come si vede dunque la divergenza degli osservatori può dirsi non ancora composta.

Per coloro i quali avessero giustamente a prendere interessamento a questi studii, io posso solo per necessaria brevitá, ricordare gli studii notevoli su la resistenza dei blastomiceti agli agenti fisici e chimici eseguiti da Campanini, da Cadeddu, da Fermi e Pomponi; nonchè le importanti osservazioni di Casagrandi sulla diagnosi differenziale dei blastomiceti.

Ed avrei finito. Ma io voglio permettermi una breve citazione di alcune osservazioni del Brault, da me lette non ha guari. Occupandosi egli della produzione di glicogeno nei tessuti prossimi ai tumori, ne ha trovato ora grande quantità (specie negli epiteliomi invadenti), ora lieve (tumori benigni): e pensa che codesta perturbazione nutritiva a preferenza degli epiteli, consegua ad una causa permanente irritativa, situata nelle immediate vicinanze dei tessuti modificati, quasi che le cellule immagazzinino glicogeno a titolo di alimento di riserva, per lottare contro le cause multiple di distruzione onde sono attorniate.— Io non ho personale esperienza in proposito, laonde non saprei vedere se l'interpetrazione dell'autore sia la più esatta. Mi sembra nondimeno di intravedere che, dato lo stato delle nostre conoscenze anzi esposte, è verosimile che si schiuda una nuova via di ricerche le quali potranno convergere forse a comprovare la dottrina dei fermenti nella patogenesi dei neoplasmi.

Napoli nel Marzo 1899.

BIBLIOGRAFIA

Russel (British medic. Journ. 1890).—*Shattock* Ibidem. 1891.— *Goldmann* (Centralbl. f. allgem. Pathol.) 1891. — *Klien* (Beitr. zur pathol. Anatom.) 1891. — *Bergonzini* (Rassegna delle Sc. Mediche) 1891. — *Rossi* (Riforma medica) 1893. — *Tonton* (Archiv. f. pathol. Anatom.) 1893. — *Foà* (Archivio per le Sc. mediche) 1893. — *Busse* (Archiv. für pathol. Anatom.) 1895.—*Marcone* (Atti Ist. d'Incorag. Napoli) 1895. — *Sanfelice* (Annali d'I-

giene Sperim.) 1895. — *Maffucci e Sirleo* (Il Policlinico-marzo) 1895. — *Roncali* (Il Policlinico) 1895. — *Aievoli* (Il Policlinico) 1895. — *Sanfelice* (Centralbl. f. Bakteriol) 1895.—*Curtis* (Presse med. 1895. Annales Pasteur.) 1896. — *Roncali* (Il Policlinico) 1895. — *D'Anna* (Il Policlinico) 1895. — *Rossi-Doria* (Il Policlinico) 1895. — *Aievoli* (Gli Incurabili) 1895. — *Aievoli* (Riforma Medica) 1895.—*Corselli e Frisco* (Giorn. internaz. Sc. med.) 1895.— *Kahane* (Centralbl. f. allgem. Pathol. etc.) 1896. — *Colpe* (Archiv. f. Gynaekol.) 1894.—*Bossi* (III. Congresso Soc. Ital. Ostetricia) 1895. — *Rossi Doria* (Il Policlinico) 1896.— *Pianese* (Beiträg. zur pathol. Anatom.) 1896.—*Binaghi* (Il Policlinico) 1896.— *Marcone* (Il nuovo Ercolani) 1896. — *Binaghi* (Ibidem) 1896. — *Marcone* (Ibid.) 1897. — *Roncali* (Centralbl. f. Bakteriol) 1896.— *Rabinowitsch* (Zeitschrift. f. Hygiene) 1896.—*Sanfelice* (Zeitschr. f. Hygiene) 1896. — *Sanfelice* (Zeitschr. f. Hygiene) 1896.—*Kremer* (Centralbl. f. Bakteriol.) 1896. —*Aievoli* (Centralbl. f. Bakteriol) 1896. — *Vedeler* (Centralbl. f. Bakter) 1896. — *Cipollone* (Annali di Medic. navale) 1896. — *Maffucci e Sirleo* (Centralbl. f. allegem. Pathol.) 1896. — *Jurgens* (Centralbl. f. Chirurgie) 1896. — *Brazzola* (Memorie Accad. Sc. mediche Bologna) 1897.— *Gotti e Brazzola* (Ibidem) 1897.—*Sanfelice* (Zeitschrift f. Hygiene) 1897.—*Gilkinet* (Archives de Mèdecine Expériment.) 1897.— *Mantegazza* (Settimana dello Sperimentale) 1897.—*Pelagatti* (Archiv. f. patholog. Anatom.) 1897.—*De Simoni* (Centralbl. f. Bakteriol) 1897. —*Bastianelli* (Supplem. al Policlinico) 1898. — *Cavazzani* (Rivista veneta di Sc. Mediche) 1897.—*Rutigliano* (Facult. de Medec. do Rio Janeiro) 1897.—*Borowski* (Wratsch russisch) 1897. — *Busse* Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin. 1897.—*Busse* (Wiener Klinis. Wochen.) 1898.—*Gilchrist e Stokes* (Journ. of èxperim. Medic.) 1898. — *Bonome* (Atti dell' Istituto Veneto di Scienze etc.) 1898.—*Roncali* (Centralbl. f. Bakteriol) 1898. —*Maffucci e Sirleo* (Zeitschrift für Hygiene) 1898.—*Sanfelice* (Centralbl. f. Bakteriol:) 1898. *Sanfelice* (Ibidem) 1898.— *Sanfelice* (Zeitschrift f. Hygiene) 1898. — *de Stoecklin* (Archives de Medec. Experim) 1898. — *Casagrandi* (Centralbl. f. Bakteriol) 1898. — *Bosc* (Comptes Rendus Acad. Sc.) 1898. — *Kanamori*

(Mittheilung. Med. Facul. Tokio) 1898. — *Radaeli* (La settimana dello Sperimentale) 1897. — *Nesczdimenko* (Centralbl. f. Bateriol) 1899. — *Rosinski* (Centralbl für Chirurgie) 1898. — *Sgambati* (13° Congresso Soc. Ital, Chirurg,) 1898. — *Poncet et Dor* (Congr. francais de Chirurg.) 1898. — *Roncali* (Centralbl. fr., Bakteriol.) 1897. — *Park* (Amer. Journ of the Med. Scien.) 1898. — *Loewenthal* (Archiv. f. Klinische Chirurg.) 1894. — *Ribbert* (München : med. Wochensch.) 1899.—*Ribbert* (Centralbl. f. Chirurgie) 1898.— *Ziegler* (München: med. Wochen:) 1898.— *Ewald* (Wiener Klinis. Rundschau) 1898. — *Birch-Hirschfeld.* (Schmidt's Jährbücher) 1898. — *Behla* (Centralbl. f. Bakteriologie) 1898. — *Noel Nason* (Britis. Med. Journal.) 1898. — *Aderhold* (Botanische Zeitung) 1895. — *von Neudeck* (Inaugur. Dissert. Erlangen) 1895. — *Will* (Ibidem) 1895. — *Klaecker* et *Schionniug* (Ibidem) 1897. — *Janssen* (La Cellule) 1898. — *Kuster* (Biolog. Centralblatt) 1898. — *Campanini* (Il Policlinico) 1896. — *Cadeddu* (L' Ufficiale Sanitario) 1896. — *Fermi e Pomponi* (Il Policlinico) 1896. — *Casagrandi* (Annali d' Igiene sper.) 1898.—*Hartley* (Annals of Surgery) 1898.—*Buschke* (Volkmann's Sammlungen) 1898.—*Heimann* (Arch. f. Klin. Chirurg.) 1898. — *Brault* (Archives gener. de Medec.) 1899.